Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

# Verlauf der Schwangerschaft bei Rhesus-sensibilisierten Frauen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Adelheid Kalchreuter
aus Tübingen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0018

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

# Verlauf der Schwangerschaft bei Rhesus-sensibilisierten Frauen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Adelheid Kalchreuter
aus Tübingen

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Pfleiderer
(Professor Dr. H. Roemer)
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| | EINLEITUNG | 1 |
| A. | BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN | 2 |
| | 1. Toxikose - ähnliches Syndrom | 2 |
| | 2. Leberbeschwerden und Pruritus | 6 |
| | 3. Hämorrhagische Diathese | 8 |
| B. | FRAGESTELLUNG | 10 |
| C. | UNTERSUCHUNGSMATERIAL | 11 |
| D. | EIGENE UNTERSUCHUNGEN | 13 |
| | 1. Häufigkeit der Spättoxikose bei sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Frauen | 13 |
| | 2. Plazentafaktor und Spättoxikose | 15 |
| | 3. Geburtenfolge nach Hydrops fetalis | 17 |
| | 4. Hydrops gravidarum | 21 |
| | 5. Schwangerschaften mit Pruritus und Ikterus | 22 |
| | 6. Fallbericht über eine Schwangerschaft mit multiplen Thecaluteincysten im Ovar | 26 |
| E. | DISKUSSION | 28 |
| F. | ZUSAMMENFASSUNG | 35 |
| | Tabellen | 36 |
| | LITERATURVERZEICHNIS | 44 |

# EINLEITUNG

Im allgemeinen herrscht heute noch die Vorstellung, daß bei Rhesus-inkompatiblen Schwangerschaften zwar das Kind intrauterin geschädigt werden kann, die Mutter für sich selbst jedoch nichts zu befürchten hat. Neue Untersuchungen lenktenaber wiederholt den Blick auf Krankheitserscheinungen bei der Mutter, in der amerikanischen Literatur als "mütterliches Syndrom" bezeichnet. Art, Häufigkeit und Gefahr einer mütterlichen Erkrankung infolge Sensibilisierung gegen den Rh-Faktor haben insofern starkes praktisches Interesse, als sich, abgesehen von allen anderen Folgen, konsequenterweise in schweren Fällen die Frage nach Sinn und Berechtigung einer Schwangerschaftsunterbrechung aufdrängt.

Dahr (1951, 1955), Bergmann (1960) u.a. lehnen diesen Gedanken prinzipiell ab, da sie bei der Erythroblastose lediglich die Erkrankung des Kindes sehen und bekanntlich nach den geltenden gesetzlichen Bestimmungen in Deutschland eine Interruptio nur aus einer Indikation für Leben und Gesundheit der Mutter zulässig ist. In seinen Gutachten bezeichnet Dahr als einzige mögliche Ausnahme die Interruptio bei familiärer Erythroblastose auf Grund bestimmter serologischer Kriterien. Nachtsheim (1956) befürwortet zwar Unterbrechung und freiwillige Sterilisierung in einigen Fällen, aber nur mit Rücksicht auf psychische Alteration bei geringer Hoffnung auf ein lebendes, gesundes Kind.

Die Frage nach den sonstigen Folgen für die Mutter bleibt offen! Sie soll anhand des Krankengutes der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aus den Jahren 1957 - 66 untersucht und diskutiert werden.

## A. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Bald nach der Entdeckung des Rh-Faktors durch Landsteiner und Wiener (1940) begannen die ersten Versuche, eine Beziehung zwischen hämolytisch geschädigtem Kind bzw. Rh-Sensibilisierung und mütterlichen Schwangerschaftsbeschwerden herzustellen. Die Untersuchungen ergaben im wesentlichen 3 Formen der Erkrankung:

Spättoxikose
Leberbeschwerden
Hämorrhagien.

### 1. Toxikose-ähnliches Syndrom

Ein solches spättoxikotisches Syndrom, von Nicolay und Gainey (1964) als Pseudotoxikose bezeichnet, wurde zum erstenmal 1947 von Potter beschrieben. Als typische Symptome nannte sie präeklamptische Beschwerden, die sich im 7. oder 8. Monat durch rasche Gewichtszunahme, Ödeme, Proteinurie und mäßige Hypertonie manifestieren. Diese später von Goodlin (1957) und Brochier (1960) bestätigte Symptomatik wird jedoch in der Literatur nicht allgemein anerkannt.

Das Vollbild der Symptome beobachteten Dördelmann und Ohnsorge (1963) bei hydropischem Feten in 8,7 %, im Vergleich zu 4,1 % bei leichtem M.h.n. und 3 % bei Kontrollgruppen. Auch Nicolay und Gainey (1964) fanden eine derartige Erkrankung bei 8 von 19 sensibilisierten Frauen, die ihr Kind infolge der Rh-Inkompatibilität verloren. Widersprechende Erfahrungen machten Zacharias (1955), der nur selten eine Hypertonie feststellte, sowie Hirsch und Mark (1964), die eine solche überhaupt nie diagnostizierten.

In den Fällen von O'Driscoll (1956) und Cohen (1960) trat weder Hypertonie noch Proteinurie auf. Dagegen wurden sie aufmerksam auf ein typisches Flüssigkeitsretentions-Syndrom in der Spätgravidität (bei starker Sensibilisierung der Mutter und schwer geschädigtem Kind), in Form von

Ödemen der abhängigen Körperpartien und charakteristischen Bläschen in der Bauchwand.

Krämpfe werden nur ein einziges Mal erwähnt (Speck 1960), und dieser Fall ist klinisch nicht gesichert, da er nachts allein vom Ehemann der Frau beobachtet wurde. Nachträglich beurteilt, handelte es sich hierbei wahrscheinlich um eine im 4. Monat aufgetretene Eklampsie, als zusätzliche Komplikation einer Rh-Sensibilisierung.

Ebenso wie für die Symptomatik, finden sich auch für die Häufigkeit dieses Syndroms keine einheitlichen Angaben in der Literatur. Kloostermann (1947), Jann (1954) und Scott (1958) beobachteten bei über 50 % der sensibilisierten Schwangeren mit hydropischem Feten typische Zeichen der hypertensiven Toxikose vom eklamptischen Typ.
Rivière, Chastrusse u.a. (1960) geben bei sensibilisierten Schwangeren viermal mehr Schwangerschaftsnephropathien an als bei Rh-positiven, nicht-sensibilisierten Frauen.

Nach Zacharias (1955) zeigen 5 % der sensibilisierten Frauen das typische Bild eines Hydrops fetus et placentae, das in 60 % mit einer starken Spätgestose der Mutter kombiniert auftritt. Auch Lacomme, Boreau und Mitarbeiter (1957) fanden mütterliche Beschwerden nur bei schwerer Erythroblastose des Feten, von 9 Fällen fielen 8 mit feto-plazentarem Anasarka zusammen. Eine Nephropathia gravidarum tritt nach Dördelmann und Ohnsorge (1963) bei Graviden ohne serologischen Konflikt in 29 %, bei sensibilisierten Müttern leicht und mittelstark geschädigter Früchte in 27,6 %, bei Müttern von hydropischen Feten in 39,1 % auf. Diesen Beobachtungen nach erscheint also ein mütterliches Syndrom meist in Verbindung mit hämolytisch stark geschädigter Frucht, vorwiegend bei Hydrops fetus et placentae.

Die Deutung des Syndroms differiert erheblich: einige vermuten eine allergische Basis des toxikotischen Geschehens (O'Driscoll 1956, Cohen 1960, Paci 1961), andere die Bildung autoaggressiver Antikörper auf Grund der veränderten Immunlage und der mit jeder Gravidität zunehmenden Sensibilisierung (Panella 1963). Demgegenüber macht die sog. Toxintheorie (Jann 1954, O'Driscoll 1956, Cohen 1960, Paci 1961) Toxine, die vom hydropischen Feten produziert werden sollen, verantwortlich für die Symptome bei der Mutter, da sie eine erhöhte Permeabilität der mütterlichen Kapillaren bewirken.

Als weitere Erklärungsmöglichkeit steht, gewissermaßen als Parallele zu der erhöhten Eklampsiehäufigkeit bei Mehrlingsschwangerschaften, eine Mangeldurchblutung der über die Norm gespannten Uteruswand zur Diskussion. Nach Bouwdijk-Bastiaanse sollen dadurch im ganzen Körper reflektorische Gefäßspasmen hervorgerufen werden (Jann 1954, Zacharias 1955).

Die zeitweise geäußerte Meinung (Nicolay 1964), daß eine Störung der Aldosteronsekretion (Hyperaldosteronismus) zu Grunde liegen könnte, wurde durch Behandlungsversuche mit Spironolacton und Steroiden von Hirsch und Mark (1964) bereits widerlegt. Vor der Entbindung stellte sich keinerlei Wirkung auf die Diurese ein.

Goodlin (1957) und Scott (1958) schreiben dagegen den plazentaren Veränderungen, der sog. Hyperplacentosis, die Hauptbedeutung für die Toxikose bei Hydrops fetus et placentae zu. Diese Theorie hat in letzter Zeit (John und Duncan 1964, Beazley 1965) wieder stark an Beachtung gewonnen und intensive Plazentaruntersuchungen bewirkt.

Ballantyne erkannte 1902 als einer der ersten die starken plazentaren Veränderungen bei fetalem Hydrops. Seine Ansicht, sie als eine Folge der mütterlichen Erkrankung zu deuten, war allerdings nicht haltbar, denn von Schridde (1910), Sitzenfrey, Nyhoff und vielen anderen wurde bald das Gegenteil bewiesen.

Kurz vor der Entdeckung des Rh-Faktors gaben Hellmann und Hertig (1938) erstmals ein exaktes Bild von den histopathologischen Veränderungen der vergrößerten Plazenta, das als pathognomonisch für eine Erythroblastose vom Hydrops-Typ bezeichnet werden kann: vergrößerte Zotten mit Ausbildung großer Syncytiumzellen, Persistenz der Langhans'schen Zellschicht über den 5. Monat hinaus, Vakuolisation des Epithels, Hyperplasie bzw. Ödem des Stromas mit Erythropoeseherden, dadurch teilweise Aufhebung des intervillösen Raumes, Verringerung der Gefäße und ihre periphere Anordnung in den Zotten, sowie Zellvergrößerungen am Endothel, Hyalinisierung der Gefäßwände und z.T. Verschluß des Lumens.

Sie unterscheiden einen hyperplastischen Typ (reichlich schmale, gut gefärbte, acidophile Zellen mit kleinem, dunklen Kern), der häufiger bei Ikterus gravis des Kindes auftritt, von einem mehr bei hydropischen Feten beobachteten, ödematösen Typ der Plazentarveränderungen (größere, basophile Zellen in geringer Zahl, mit langen Fibrillen und großem Kern).

Im ganzen besteht also eine Überaktivität des Trophoblasten bzw. des Chorions und nicht nur ein passives Ödem. Einen weiteren Hinweis dafür gibt Scott (1958) mit Berechnungen des Plazentakoeffizienten (Verhältnis des Plazentagewichts zum Fetgewicht), der bei Toxikose häufig über 0,6 lag, während er bei den Vergleichsfällen selten über 0,2 gefunden wurde. Auch eine erhöhte Gonadotropinausscheidung (Lermer und Mitarbeiter 1958, Bradbury und Goplerud 1963) spricht für hyperaktives Chorion.

Trotzdem bleibt die Bedeutung der Plazenta weiterhin ein umstrittenes Problem. Mosler (1955) sieht die Plazenta als aktives Schutzorgan an,

als Barriere für hochmolekulare Antikörper, sowie als Bindungsort für inkomplette Antikörper und nimmt den Beginn des serologischen Konfliktgeschehens im intervillösen Raum an. Boormann, Dodd, van Bolhius, Kaiser u.a. (1952) haben dagegen im Zottengewebe serologisch Rh-Substanzen nachgewiesen. Von Martius (1956) und Dördelmann (1962) wird die Plazenta als gruppenneutrale Zone zwischen Mutter und Kind bezeichnet, ohne Rh-Antigene im Gewebe. Ort der Sensibilisierung können demnach nur die fetalen Gefäße sein. Dafür spricht besonders auch die Lokalisation der Veränderungen in den Zotten: vor allem im Zottenstroma, und zwar an den Gefäßen und im perivaskulären Gewebe. Das Zottenepithel ist an einer Antigen-Antikörper-Reaktion nicht beteiligt. Sie muß ausschließlich intravasal stattfinden.

Die morphologischen Befunde der Untersuchungen von Thomsen und Berle (1960) konnten diese Ergebnisse nicht unterstützen, da sie nicht nur im Gefäßbindegewebe, sondern auch im Zottenepithel Veränderungen nachwiesen. Möglicherweise sind dies aber Folgen der Endzottenauftreibung und der damit verbundenen Anämisierung der intervillösen Strombahn, also der Auswirkung einer Hypoxie.

In Fällen mit anamnestischerReaktion wurden trotz hohen Antikörper-Titers nie Plazentarveränderungen beobachtet. In solchen mit Ikterus gravis neonatorum waren die morphologisch faßbaren Prozesse so wenig ausgeprägt, daß daraus keine sicheren Schlüsse möglich sind. Bei schwerer Erythroblastose aber sind die Veränderungen eindeutig und sicher gegen die bei Lues und Diabetes mellitus abzugrenzen.

Im Gegensatz zu Feldmann, Beckmann und Schümmelfeder (1955) stellten Thomsen und Berle eine deutliche Korrelation zwischen Art der plazentaren Strukturveränderungen und Schwere der kindlichen Schädigung, sowie der Höhe des mütterlichen Antikörper-Titers fest. Alle hydropischen Kinder besaßen auch eine hydropische Plazenta.

Histologisch bestätigen sie die Plazentaruntersuchungen von Hellmann und Hertig. Zudem betonen sie das sehr typische, unruhige und ungleichmäßige mikroskopische Bild (im gleichen Blickfeld übergroße, normale, hyperplastische und ödematöse Zotten) und das mangelhaft entwickelte Zottengefäßsystem, das zu Zottennekrosen und kompensatorisch zu Zottenregeneraten führt.

Eine interessante Ergänzung dieser Befunde liefern Burstein, Blumenthal und Mitarbeiter (1962 und 1963): in speziell gefärbten Serienschnitten haben sie die SK/V-Rate, d.h. das Verhältnis von syncytialen Knötchen zu Zotten, berechnet. Die Zahl der Syncytialknoten pro Feld ist bei erythroblastotischer Plazenta im allgemeinen erhöht, die Zottenzahl entsprechend der hydropischen Vergrößerung der Zotten verringert. Diese Verän-

derungen werden in einer erhöhten SK/V-Rate widergegeben.

Außerdem konnten sie bei Immunfluoreszenzfärbungen (Behandlung der Schnitte mit Fluoreszein-konjugiertem Anti-Rh-Serum) nachweisen, daß sich die Zottenepithelzellen und die Syncytialknoten nicht darstellen. Hieraus ist zu folgern, daß die Proliferation von Gefäßendothel und die Zunahme der syncytialen Knoten vermutlich einen sekundären Reaktionsprozeß auf die Ablagerung eines Antigen-Antikörper-Komplexes bedeutet. Damit ist die Annahme von King (1951) endgültig widerlegt, der die typischen plazentaren Veränderungen für das direkte Resultat einer Reaktion auf die zirkulierenden mütterlichen Antikörper hielt.

## 2. Leberbeschwerden und Pruritus

Schon Rolleston (1910 und 1920) berichtet von Gelbsucht bei 15 von 130 Schwangeren. Der Beschreibung nach heute zu urteilen, hat es sich vielleicht dabei um Folgen der damals noch unbekannten Rh-Inkompatibilität gehandelt.

Bis heute sind jedoch die meisten Internisten und Gynäkologen geneigt, Leberbeschwerden in der Schwangerschaft kurzerhand in eine der vier bisher bekannten Formen einzuordnen, ohne irgendeinen Zusammenhang zur Rh-Sensibilisierung zu suchen. Es wird unterschieden in:

1) epidemische Hepatitis
2) idiopathischer Schwangerschaftsikterus,
   auch als cholostatische Hepatose bezeichnet
   (im allgemeinen gutartig, aber rezidivierend)
3) akute gelbe Leberatrophie
   (Beziehung zur Toxikose ungeklärt)
4) Schwangerschaftsfettleber (nach Kühn 1967).

Der Art nach sind diese Erkrankungen zwar bekannt, im Verständnis aber noch absolut unklar.

In der Literatur finden wir immer wieder Versuche, eine Beziehung zwischen Lebererkrankungen und Rh-Inkompatibilität herzustellen. Meist handelt es sich hier um eine cholostatische Hepatose, in Einzelfällen wurde aber eine akute gelbe Leberatrophie beobachtet.

Die Symptomatik der Leberbeschwerden ist im allgemeinen äußerst lückenhaft beschrieben. Der meist plötzliche Beginn ist charakterisiert durch generalisierten Juckreiz, begleitet von Gelbsucht mit Unwohlsein und erhöhten Spiegeln von Bilirubin und Gallensäuren im Blut, sowie ge-

legentlich Oligurie oder Anurie (Kaiser 1952, Scott 1958, Beazley 1965).

Paci (1961) erwähnt einen Fall mit plötzlich aufgetretenen Zeichen einer akuten Leberinsuffizienz (Juckreiz, intensiver Ikterus, kaffeebrauner Urin, Hepatomegalie). In seinem zweiten Fall beobachtete er diffusen Juckreiz, Bilirubinurie, Acetonurie und Vomitus. Beide Patientinnen zeigten auch das klassische Bild des Hydrops fetus et placentae. Eine der drei von Panella (1963) beobachteten Frauen mit hepato-renalem Syndrom verstarb 11 Stunden nach Geburt eines hydropischen Kindes unter den Zeichen des Coma hepaticum. Ein ebensolcher, von Bernard und Gross (1954) beschriebener Fall einer IV-Para ergab bei der Autopsie eine akute gelbe Leberatrophie, fettige Nierendegenaration und hämorrhagische Durchtränkung des Magens und Dickdarms.

Bei den Fällen von Ikterus ohne Juckreiz bleibt die Frage offen, ob es sich vielleicht um ein zufälliges Zusammentreffen von einer der vier genannten Lebererkrankungen mit einer sensibilisierten Schwangerschaft handelt.

Infolge der relativen Seltenheit des Lebersyndroms und des Pruritus in Verbindung mit Rh-Sensibilisierung existieren auch nur wenige Arbeiten, die zur Deutung bzw. Klärung der Erkrankung beitragen. Während viele Verfasser (Kaiser, Schott, Paci, Panella) für die Leberbeschwerden die gleichen Ursachen wie für die geschilderte Spättoxikose in Betracht ziehen, kommt Beazley in seinen neuesten Untersuchungen (1965) zu einem anderen Schluß. Als kausalen Mechanismus für Juckreiz und Gelbsucht betrachtet er den transplazentaren Transport von Bilirubin und Gallensäuren, also der Produkte der infolge eines hämolytischen Prozesses degenerierten fetalen Erythrocyten.

Zur Ergänzung hier noch eine Literaturübersicht der Schwangerschaften mit Pruritus, Ikterus oder beidem (bei Rh-Sensibilisierung): Wir fanden insgesamt 26 Fälle, davon 12 mit Pruritus, 10 mit Ikterus, 2 mit Coma hepaticum, 1 mit Ikterus + Pruritus, 1 mit Ikterus und Toxikose u. a.

| Verfasser | Jahr | Fälle | Beschwerden der Frau |
|---|---|---|---|
| Beazley | 1965 | 3 | 1 mal Ikterus<br>2 mal Pruritus |
| Bernard und Gross | 1954 | 1 | Coma hepaticum<br>(1 Tag post part. gest.) |
| Bessis+ | - | 2 | Ikterus |
| Goodlin | 1957 | 7 | Pruritus |
| Javert+ | 1952 | 2 | Ikterus |
| Kaiser | 1952 | 2 | Pruritus |
| Lacomme und Mitarb. | 1957 | 1 | Ikterus |
| Magnin und Mitarb. | 1958 | 1 | Ikterus |
| Paci | 1961 | 2 | 1 mal Pruritus<br>1 mal Ikterus + Pruritus |
| Panella | 1963 | 3 | Ikterus<br>(1 Frau post part. gest. im Coma hepaticum) |
| Scott | 1958 | 2 | 1 mal nur Ikterus<br>1 mal Ikterus + Toxikose + Blutungen + Oligurie |
| Insgesamt | | 26 | |

+ = zitiert bei Lacomme

## 3. Hämorrhagische Diathese

Weiner u.a. (1950) machten zum erstenmal auf eine Beziehung zwischen Rh-Sensibilisierung und vorübergehender Afibrinogenämie aufmerksam. Als Ursache erwogen sie eine Hemmung der Fibrinogenproduktion in der Leber durch eine toxische plazentare oder fetale Substanz, eine Fibrinolyse des Plasma-Fibrinogens oder den Übertritt thromboplastischen Materials des Uterusinhalts (z.B. Fruchtwasser) in den mütterlichen Kreislauf.

Demgegenüber erklären Magnin u.a. (1958 a und b) sämtliche Sym-

ptome bei einem von ihnen beobachteten Fall allein mit dem Übertritt unverträglicher fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf, im Sinne einer inkompatiblen Bluttransfusion. Die Bestätigung dieser Theorie durch Nachweis von Erythroblasten in den intervillösen Räumen der Plazenta ist nicht erfolgt. Dagegen konnte Jung (1965) zeigen, daß kein kausaler Zusammenhang zwischen transplazentarer Blutung und Fibrinolyse besteht.

Völlig andere Deutungen sind bei Favre-Gilly (1952) zu finden, der zunächst eine Art fibrinolytische, zu den hämolytischen parallel auftretende, oder gar mit diesen identische Antikörper als Ursache annahm. Dagegen spricht aber, daß das hämorrhagische Syndrom doch relativ selten bei Rh-Sensibilisierung auftritt. Ein vom mazerierten Feten infolge der Auflösung von Proteinen und nekrotischem Gewebe produziertes fibrinolytisches Toxin ist auch unwahrscheinlich, da die Ausstoßung des Feten nicht genügt, um die Gerinnungsdefekte zu beheben. So entstand schließlich die Vermutung, daß die Mucosa des Uterus im Moment der Ablösung der Plazenta ein fibrinolytisches Agens sezerniert, das ins mütterliche Blut gelangt. Vielleicht spielt auch normalerweise bei der Menstruation und in der Nachgeburtsperiode eine lokale Fibrinolyse eine Rolle, die sich bei diesen Frauen aus ungeklärten Gründen generalisiert.

Für die Frage, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen Rh-Sensibilisierung und Hypo- oder Afibrinogenämie besteht, sind die Untersuchungen von Steichele und Herschlein (1964) sehr aufschlußreich. Sie erklären den Entstehungsmechanismus einer Afinbrinogenämie schon allein durch vorzeitige Plazentarlösung (durch Aktivierung des proteolytischen Ferments Thrombin), Fruchtwasserembolie (da Fruchtwasser Thrombokinase, Proaktivator und Trypsininhibitor enthält) oder intrauterinen Fruchttod (durch Einschwemmung fibrinolytisch oder thromboplastisch wirksamer Substanzen).

Auch die Ergebnisse von Phillips, Skrodelis und King (1964) sprechen dafür, daß zwar der intrauterine Fruchttod als Folge einer Erythroblastose auftreten kann, eine anschließend beobachtete Hypofibrinogenämie jedoch nicht durch die Rh-Sensibilisierung, sondern bereits durch die Retention des toten Feten verursacht wird.

Über die Häufigkeit eines hämorrhagischen Syndroms finden wir außer bei Scott (1958), der in 25 % der Antikörper-Trägerinnen Antepartumblutungen feststellte (in 65 % kamen Toxikose und akzidentelle Blutung gemeinsam vor) und Weiner (1950), der bei 20 % starke Gerinnungsstörungen beobachtete, keine genauen Angaben.

## B. FRAGESTELLUNG

Somit interessieren uns folgende Fragen:

1. Kommen bei Rhesus-sensibilisierten Frauen häufiger die Zeichen einer Spättoxikose vor?
2. Sind es nur besondere Fälle einer Rhesus-Inkompatibilität, die von einer derartigen mütterlichen Erkrankung begleitet werden?
3. Handelt es sich um die typische Form der Spättoxikose oder unterscheidet sie sich von der bekannten?
4. Welche Beziehungen haben Fälle von Pruritus, Ikterus gravidarum und multiplen Thecaluteincysten des Ovars dazu?
5. Welche Erklärungsmöglichkeiten ergeben sich?
6. Kann diese Erkrankung eine ärztliche Indikation zur Interruptio darstellen?

## C. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Sämtliche Befunde, auf die sich diese Arbeit gründet, stammen aus den Journalen der Entbindungsstation der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Bei der Untersuchung der 10 Jahrgänge 1957 - 1966 fanden wir:

22 136 Geburten insgesamt
3 954 rh-negative Frauen
339 Geburten von Rh-Antikörper-Trägerinnen.

Als Vergleichsmaterial wählten wir aus dem gleichen Beobachtungszeitraum 300 Rh-positive, nicht sensibilisierte Mehrgebärende aus. Von jedem Jahrgang untersuchten wir 30 aufeinanderfolgende Fälle, wobei wir darauf achteten, daß die Entbindungen in jedem Jahr aus einem anderen Monat stammen. Dieses Vorgehen garantiert eine gleichmäßige, nicht jahreszeitlich gebundene Auswahl. Das erscheint uns wichtig, da die Spättoxikose erfahrungsgemäß in bestimmten Monaten gehäuft auftritt.

Für die in der vorliegenden Arbeit immer wiederkehrenden Begriffe sei folgendes erläutert: als Toxikosezeichen haben wir in erster Linie Ödeme, Hypertonie und Proteinurie berücksichtigt. Unter dem Begriff "sonstige präeklamptische Symptome" sind leichtere und mehr subjektive Beschwerden, wie Augenflimmern, Kopfschmerzen und Schwindel zusammengefaßt. Bei den einzelnen Symptomen unterscheiden wir verschiedene Stufen.

Unter leichten Ödemen verstehen wir mäßige, in den abhängigen Körperpartien lokalisierte Ödeme, also zumeist prätibiale und Knöchelödeme. Als starke bzw. sehr starke Ödeme bezeichnen wir sie, wenn sie besonders intensiv oder generalisiert, d.h. außer an den Beinen auch an Armen, Händen und Gesicht auftreten.

Eine mäßige Hypertonie ist ein Blutdruck zwischen 140/90 und 160/100 mm Hg. Bei Werten über 160/100 mg Hg sprechen wir von starker Hypertonie.

Bei der Proteinurie dient in unserer Klinik der Ausfall der Sulfosalicylsäureprobe als Gradmesser für leichte oder starke Trübung bzw. Fällung.

Zuletzt sei hier noch das Problem der Journalauswertung erwähnt. Die Genauigkeit der Ergebnisse hängt natürlich von dem jeweils untersuchenden Personal ab. Die Angaben in den Krankenblättern variieren somit im Laufe

des Untersuchungszeitraumes je nach Erfahrung, Zuverlässigkeit und persönlichem Ermessen von Arzt und Laborantin. Um diesem unvermeidlichen Faktor einigermaßen Rechnung zu tragen, haben wir die Vergleichsfälle nicht-sensibilisierter Frauen aus demselben Zeitraum gewählt wie die Entbindungen der Antikörper-Trägerinnen.

## D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1. Häufigkeit der Spättoxikose bei sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Frauen

Die verschiedenen Symptome einer Spättoxikose finden sich in unserem Beobachtungsgut bei rh-negativen, sensibilisierten Schwangeren nicht häufiger als bei Rh-positiven ohne Antikörper (Ödeme 52 % : 51 %, Hypertonie 15 % : 16 %, Proteinurie 18 % : 15 %, sonstige präeklamptische Symptome 17 % : 18 % - Tabelle 1!). Ein geringer Unterschied ist höchstens im Schweregrad der einzelnen Symptome festzustellen: so treten Ödeme bei gesunden Schwangeren etwas mehr in der leichten Form, bei den Antikörper-Trägerinnen eher in der starken auf. Dasselbe scheint auch für die Proteinurie zu gelten.

Setzt man jedoch die Spättoxikose der Mutter in Zusammenhang mit dem Schicksal des Kindes (Tabelle 2), so ergibt sich bei sensibilisierten Schwangeren mit toten Kindern, besonders wenn diese hydropisch sind, eine deutliche Vermehrung präeklamptischer Symptome im Vergleich zu den nicht-sensibilisierten.

Die Aufschlüsselung der einzelnen Symptome (Tabelle 3) zeigt, daß bei Schwangerschaften mit rh-negativem Kind relativ selten Toxikosezeichen auftreten. Meist handelt es sich um Ödeme. Indessen konzentriert sich die Toxikose-Häufigkeit vorwiegend auf das hydropische Kind, wobei besonders die Proteinurie auffallend vermehrt vorkommt (41 %).

Im Mittelpunkt unseres Interesses steht damit der Verlauf der Schwangerschaft mit hydropischem Kind. Unser Beobachtungsgut enthält 54 Schwangerschaften, die mit der Geburt eines hydropsichen Kindes endeten. Davon verliefen 8 ganz ohne Symptome, während 46 von den Zeichen einer Spättoxikose begleitet waren.

Ein Vergleich zwischen den sensibilisierten Schwangerschaften mit hydropischem Kind und denen mit lebendem Rh-pos. Kind ergibt folgendes Bild:

| | Hydropisches Kind (54) | | lebendes Rh-pos.Kind (193) | |
|---|---|---|---|---|
| Symptome | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Nur Ödeme + | 14 | 26% | 73 | 38% |
| " Proteinurie + | 1 | 2% | 5 | 3% |
| " Hypertonie + | 1 | 2% | 4 | 2% |
| Nur Kopfschm. oder Schwindel | 6 | 11% | 4 | 2% |
| Kombinationen + | 24 | 45% | 29 | 15% |
| Ödeme+Proteinurie | 12 | 22% | 1o | 5% |
| Ödeme+Hypertonie | 3 | 6% | 1o | 5% |
| Proteinurie+Hypertonie | 2 | 4% | 1 | 1% |
| Ödeme+Prot.+Hypert. | 7 | 13% | 8 | 4% |
| Ohne Symptome | 8 | 15% | 78 | 4o% |

+ = hier sind zugleich aufgetretene "sonstige präeklamptische Symptome" (Kopfschmerzen, Schwindel, Augenflimmern) nicht berücksichtigt.

Wie wir sehen, sind die Schwangerschaften mit lebendem Rh-pos. Kind hauptsächlich von Ödemen begleitet oder beschwerdefrei, die mit hydropischem Kind dagegen von mehreren, kombiniert auftretenden präeklamptischen Symptomen. Die Beschwerden sind also in diesen Fällen wesentlich schwerer.

Gerinnungsstörungen irgendwelcher Art wurden nie beobachtet.

Plazentakomplikationen kamen in 18 Fällen vor, und zwar in Form von Lösungsstörungen, die 13mal eine manuelle Plazentalösung (wegen placenta adhaerens) und 5mal eine Nachtastung erforderten. Die Ursache für die Lösungsstörungen ist wahrscheinlich bei der meist hydropisch vergrößerten Plazenta zu suchen.

## 2. Plazentafaktor und Spättoxikose

Der Plazentafaktor (auch Plazentaindex) errechnet sich als Quotient aus Plazentagewicht und Fetgewicht. Er steigt im Laufe der Schwangerschaft an, und erst in den letzten Wochen verläuft die Gewichtszunahme von Fet und Plazenta ungefähr parallel (Snoeck 1958).

Nach Kloosterman (1954) ist der Plazentafaktor bei einer normalen Gravidität von 270 - 290 Tagen etwa 0,15 und bei Mädchen etwas höher als bei Knaben. Zudem soll er bei Primiparae größer sein als bei Pluriparae, gemäß einer besseren Blutzirkulation im Uterus bei den letzteren und dadurch besseren Ernährung des Feten. Auch von anderen Faktoren, wie Ort der Insertion und Grad der Infarzierung der Plazenta, scheint der Plazentafaktor abhängig zu sein. Vor allem aber gibt er Aufschluß über eine relative Größenzunahme der Plazenta bei starkem Hydrops.

In unseren eigenen Untersuchungen (Abbildung I und Tabelle 4) stellten wir fest, daß bei sensibilisierten Schwangeren der Plazentafaktor im Durchschnitt höher liegt als bei nicht-sensibilisierten. Außerdem treten bei sensibilisierten Frauen mit höherem Plazentafaktor vermehrt Toxikosezeichen auf, während bei nicht-sensibilisierten umgekehrt gerade bei Toxikosefällen der Plazentafaktor meist niedrig ist. Hier handelt es sich bei den Fällen mit einem Plazentafaktor über 0,3 vermutlich um eine andere Sensibilisierung (gegen c oder E), da auch diese Schwangerschaften nicht mit gesunden Kindern, sondern mit Totgeburten, Hydrops oder Aborten endeten.

**Abbildung I: Häufigkeit der einzelnen Plazentafaktoren bei sensibilisierten und nicht-sens. Schwangeren**

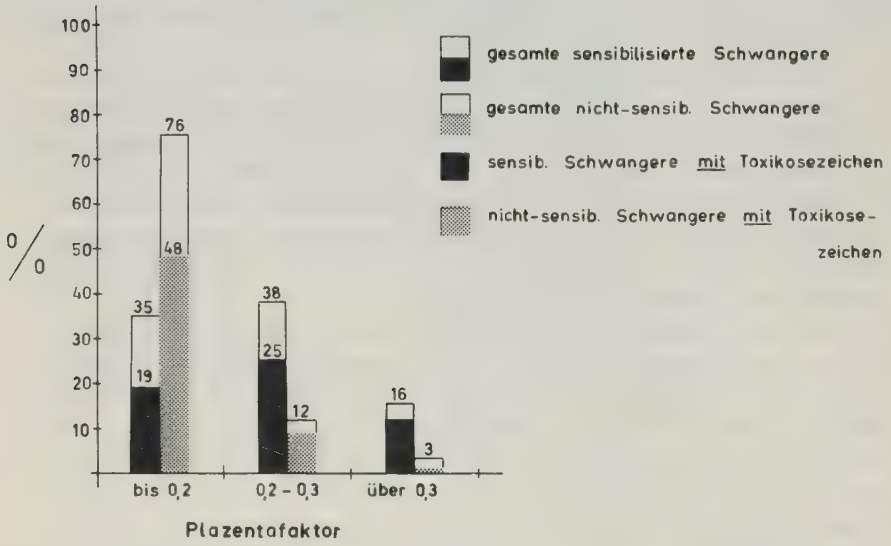



Abb. I: Sensibilisierte (339 Fälle) und nicht-sensibilisierte (304 Fälle) Schwangere wurden insgesamt jeweils als 100 % gesetzt und der prozentuale Anteil der einzelnen Plazentafaktoren berechnet. Die fehlenden 11 % bei den sensibilisierten bzw. 9 % bei den nicht-sensibilisierten Schwangeren sind Fälle, bei denen kein Plazentafaktor ermittelt werden konnte. - Mit zunehmendem PF steigt bei den sensibilisierten Schwangeren die Häufigkeit der Toxikosezeichen an, während sie sich bei den nicht-sensibilisierten verringert. (PF = Plazentafaktor).

Aus Tabelle 5 geht hervor, daß bei steigendem PF der sensibilisierten Frauen sämtliche toxikotischen Symptome auffallend vermehrt auftreten. Die Beziehung zwischen Plazentafaktor und toxikotischem Syndrom scheint damit noch deutlicher zu sein als zwischen Toxikose und hydropischem Kind! - Allerdings muß hier erwähnt werden, daß wir in unserem Untersuchungsgut insgesamt 8 Ausnahmefälle fanden, und zwar mit typischem spättoxikotischem Syndrom bei trotzdem relativ niederem Plazentafaktor. In zwei Fällen wurden

gesunde rh-negative Kinder geboren, der PF betrug 0,19 und 0,22. Die übrigen 6 Schwangerschaften führten zur Geburt gesunder, Rh-positiver Kinder, bei einem PF zwischen 0,2 und 0,28. -

Zur weiteren Klärung der Problematik erschien es wichtig festzustellen, ob sich fetale Schädigungen bei nachfolgenden Geburten wiederholen müssen (Tabelle 6).

### 3. Geburtenfolge nach Hydrops fetus universalis

Unser Beobachtungsgut hat ergeben, daß in 41 % der Fälle auf ein hydropisches Kind wieder ein solches folgte, während in 32 % lebende, Rh-pos. Kinder geboren wurden. Die Prognose für weitere Schwangerschaften ist also durchaus nicht so hoffnungslos, wie man meist befürchtet. Ihrer besonderen Bedeutung wegen wollen wir diese Fälle kurz einzeln beschreiben:
(AT = Antikörper-Titer, RCT = Race-Coombs-Test).

(1) Frau L., J. Nr. 407/58 PP

1948: 1. Geburt, spontan, Kind gesund
1951: 2. Spontangeburt, Kind O Rh, AT wegen Ikterus gravis, bei Entlassung gesund

Verlauf der Grav.:
Hydramnion
sonst keinerlei Symptome!

1958: 3. Spontangeburt (36. Woche), Hydrops cong. univ. (PF 0,57)

Verlauf:
keine Ödeme
RR 130/100
140/95
Harn: o.B.
Hydramnion

1958: Sectio, Kind ORh, RCT+, AT, Leber 2-3 QF vergrößert, leichter Hydrops, bei Entlassung gesund.

(2) Frau S. J.Nr. 36/60 PP

1952: Abrasio wegen Dauerblutung, BT
1956: Abort (27. Woche), Nachtastung
1958: 1. Geburt (Kopfschwartenzange), Hydrops cong. univ. (PF 0,26)

Verlauf:
Ödeme an Beinen u. Händen
RR normal
Harn: o.B.

Verlauf:
leichte prätib. Ödeme
RR normal
Harn: o.B.

1960 Sectio (36. Woche), Kind ARh, RCT++, AT, Anämie, bei Entlassung gesund

1962: Abort mens V

Verlauf:
prätib. Ödeme
sonst keine Beschwerden

1963: Totgeburt mens VIII, Erythroblastosis fetalis

Verlauf:
leichte prätib. Ödeme
RR 150/95
Harn: o.B

1966 Sectio (36. Woche), Kind ARh, RCT++, AT, Ikterus und Anämie, Ödem am rechten Bein, Osteomyelitis am li. Ellenbogen

(3) Frau R., J.Nr. 1470/61

1952: Spontangeburt, Kind gesund

1955: Abort mens III

Verlauf:
präekl. Symptome:
Kopfschmerzen
Augenflimmern
starke Beinödeme
RR normal
Harn: leichte Trübung

1958: Togeburt mens VIII, Hydrops cong. univ. (PF 0,36)

Verlauf:
wegen eklampt. Anfällen in stationärer Behandlung
Knöchelödeme
RR normal
Harn: leichte Trübung

1958 Spontangeburt (37. Woche), Kind ARh, RCT+, AT, gesund

Verlauf:
mäßige Beinödeme
Juckreiz am ganzen Körper
RR normal
Harn: Trübung

1961: 4. Spontangeburt, Hydrops cong. univ. (PF 0,55)

(4) Frau H., J. Nr. 332/62

1958: Spontangeburt, Kind gesund

Verlauf:
starkes Erbrechen mens II,
danach ohne Symptome!

1960: 2. Spontangeburt, am Termin
Hydrops cong. univ.
(nicht in Tübingen entbunden)

Verlauf:
keinerlei Symptome!

1962 3. Spontangeburt (36. Woche),
Kind ARh, RCT+, AT, gesund

1965: Sectio, Kind Arh, RCT-, gesund

(5) Frau E., J. Nr. 1425/62

1952: Spontangeburt, Kind gesund
1954: 2. Spontangeburt, Kind gesund
1955: 3. Spontangeburt, Kind 1 Tag
post part. gest. (Todesursache?)
1958: 4. Spontangeburt, Kind gesund

Verlauf:
nicht bekannt!

1960: 5. Spontangeburt, am Termin
Hydrops cong. univ.
(nicht in Tübingen entbunden)

Verlauf:
Ödeme an den Beinen
RR normal
Harn: o. B.

1962 6. Spontangeburt (38. Woche),
Kind ORh, RCT+, AT, leichter
Ikterus, bei Entlassung gesund

Verlauf:
links Beinödeme
RR normal
Harn: o. B

1964: Sectio (38. Woche), Kind BRh,
RCT+, AT, leichter Ikterus,
gesund

(6) Frau S., J. Nr. 492/64

1958: Abort mens V (Anencephalus)

Verlauf:
nicht bekannt!

1961: Frühgeburt mens VIII,
Hydrops cong. univ.
(nicht in Tübingen entbunden)

1961: Abort mens II, Abrasio

Verlauf:
nicht bekannt!

1963: Spontangeburt (37. Woche), ARh, RCT+
Hydrops cong. univ.
(nicht in Tübingen entbunden)

Verlauf:
keinerlei Symptome!

1964: Sectio (35. Woche), Kind ARh, RCT+, AT, 1 Tag post part. gest. wegen Unreife, kein Hydrops!

(7) Frau A., J.Nr. 683/64

1954: Abort mens III-IV (nach Sturz)
1955: 1. Spontangeburt, Kind gesund
1957: 2. Spontangeburt, Ikterus gravis, 10 Tage post part. gest.
1959: 3. Spontangeburt, Kind ARh, RCT+, AT, leicht ödematös, gesund

Verlauf:
nicht bekannt

1960: Totgeburt mens VII, Hydrops cong. univ. (nicht in Tübingen entbunden)

Verlauf:
präekl. Symptome:
Schwindel
Kopfschmerzen
Ödeme an beiden Beinen
RR normal
Harn: leichte Trübung

1964 5. Spontangeburt (36. Woche), Kind ARh, RCT+, AT, gesund

(8) Frau R., J.Nr. 475/65 PP

1960: Spontangeburt, Kind gesund
1961: 2. Spontangeburt, Ikterus gravis, AT, gesund

Verlauf:
starke Beinödeme
RR normal
Harn: Fällung (Esbach 4,2 ‰)

1962: 3. Spontangeburt (34. Woche), Hydrops cong. univ. (PF 0,61) (nicht in Tübingen entbunden)

Verlauf:
keinerlei Symptome!

1965 Sectio, Kind ORh, RCT+, AT, 35. Woche, 1 Tag post part. gest. wegen Tentoriumriß mit Blutungen in den subtentorialen Raum, kein Hydrops!

(9) Frau G., J.Nr. 1436/65

1953: Spontangeburt, Kind gesund
1956: 2. Spontangeburt, Kind gesund
1958: 3. Spontangeburt,
Hydrops cong. univ. (PF 0,45)

Verlauf:
Fußödeme
RR normal
Harn: o.B.

Verlauf:
nicht bekannt!

1961 4. Spontangeburt (nicht in Tübingen)
Kind gesund, Rh-Faktor unbekannt

Verlauf:
keinerlei Symptome!
Aber Diabetes mellitus
festgestellt (180 mg%)

1965: 5. Spontangeburt, Riesenkind
Hydrops cong. univ. (PF 0,23)

Die Hälfte der auf einen Hydrops fetus folgenden Schwangerschaften verlief also völlig symptomlos, die anderen mit teils leichten, teils massiveren Beschwerden. Gefährdete Kinder konnten meist durch vorzeitige Sectio caesarea gerettet werden. Sogar Fälle mit gesundem Rh-pos. Kind zwischen zwei hydropischen Feten sind nicht selten. Beachtlich scheint auch, daß nach einer Folge von Hydrops fetalis, Abort und Totgeburt wieder ein lebendes Rh-positives Kind möglich ist, ja selbst noch nach zweimaligem Hydrops fetalis.

Ganz besonders interessiert uns außer der Häufigkeit eines Hydrops gravidarum noch die Frage, wann ein solcher auftritt.

## 4. Der Hydrops gravidarum

Unseren Untersuchungsergebnissen (Tabelle 7) ist zu entnehmen, daß ein Hydrops gravidarum am häufigsten (70 %) nach bereits in der vorangehenden Schwangerschaft aufgetretenem Hydrops beobachtet wird. Darauf folgen die Fälle mit Totgeburt (62 %), Abort (58 %) und Hydrops fetalis (45 %) in der letzten Schwangerschaft. Bei rh-negativen Kindern und Erstgeburten ist der Prozentsatz am geringsten (zusammen 27 %). Insgesamt ist etwa in der Hälfte aller Schwangerschaften bei Antikörper-Trägerinnen mit einem Hydrops gravidarum zu rechnen, auch bei lebendem Rh-positivem Kind.

Ein wiederholter Hydrops gravidarum zeigte sich in 52 Fällen (bei 24 verschiedenen Frauen, also bei 9 % der sensibilisierten Schwangeren), und zwar mit folgender Verteilung:

| Vorangehende Gravidität | Wiederholter Hydrops gravidarum |
|---|---|
| Abort | 6 |
| totes Kind | 10 |
| hydropisches Kind | 6 |
| lebendes Rh-pos. Kind | 13 |
| rh-neg. Kind | 2 |
| lauter gesunde Kinder | 15 |
| Insgesamt | 52 Fälle |

## 5. Schwangerschaften mit Pruritus und Ikterus

Bei einigen schweren Fällen einer Sensibilisierung fiel uns auf, daß die Schwangerschaft nicht nur von spättoxkotischen Symptomen begleitet war, sondern zusätzlich von Juckreiz und Leberbeschwerden. Insgesamt fanden wir 4 derartige Fälle:

2 mit generalisiertem Juckreiz
1 mit leichten Leberbeschwerden
1 mit Juckreiz und Ikterus

Alle vier Schwangerschaften endeten mit der Geburt eines Hydrops fetus universalis.

Fallberichte:

(1) Frau P., J.Nr. ?

Anamnese: 1960
1961 } je 1 Spontangeburt, Kinder gesund
1963
1965: 4. Spontangeburt, RCT+, AT, Kind lebt.
Alle Schwangerschaften verliefen unauffällig.

Verlauf der 5. Gravidität:
Der Antikörper-Titer stieg von 1:4 auf 1:64 an. Es traten leichte prätibiale Ödeme und leichte Proteinurie auf, der Blutdruck war mit 115/65 mm Hg im unteren Bereich der Norm. Vom 6. Monat ab wurde generalisierter Juckreiz und kurz danach auch ein leichter Ikterus beobachtet.

Laborwerte in der 27. Woche:
Gesamt-Bilirubin 3,3 mg%
Gesamt-Eiweiß 5,3 g%
Alkalische Phosphatase 55 IE
LDH 138 IE
SGOT 66 IE
SGPT 72 IE
Fe 76 gamma%
Cu 314 gamma%
Hb 10,9 g%
Ery 3,5 Mill.
Harn: Bilirubin +
leichte Eiweiß-Trübung
Stuhl: in den letzten zwei Wochen acholisch

Spontanausstoßung (28. Woche) eines bereits 10 Tage zuvor abgestorbenen Feten mit Hydrops congenitus universalis (1500 gr/34 cm).

Plazenta: 1300 gr, PF 0,87

Auf Grund der Symptomatik, sowie der Laborbefunde ist anzunehmen, daß es sich hier um eine cholostatische Hepatose gehandelt hat, begleitet von einem leichten spättoxikotischen Syndrom.

(2) Frau K., J.Nr. 978/66

Anamnese: 1951: BT (nach Unfall)
1957: Abort mens IV, danach Blasenmole und Abrasio
1959: 1. Spontangeburt, Kind gesund
1961: 2. Spontangeburt, AT, gesund
1961: Magenresektion wegen rezidiv. Ulcera.
Keinerlei Beschwerden in den Schwangerschaften.

Verlauf der 4. Gravidität:
Der Antikörper-Titer betrug 1:32. Vom 7. Monat ab fielen starke prätibiale und Knöchelödeme, Proteinurie und generalisierter Juckreiz auf, während sich der Blutdruck nicht erhöhte (120/75 mm Hg).

Laborwerte: Gesamt-Bilirubin 0,56 mg%
Direktes Bilirubin negativ
Alkalische Phosphatase 6,5 mMol-E
SGOT 29,2 IE
Cholesterin 320 mg%
Veresterte Fettsäuren 760 mg%
Hb 14 g%
Ery 4,4 Mill.
Leuko 12700
Harn: Urobilinogen normal
starke Eiweiß-Trübung
Sediment: reichlich Leukozyten, Plattenepithelien und Urate

Spontanfrühgeburt (34. Woche) eines Kindes mit Hydrops congenitus universalis (3140 gr/43 cm), das 30 Minuten post part. verstarb.

Plazenta: 2180 gr, PF 0,7
Nachtastung wegen stark gelappter und unvollständiger Plazenta.

Damit finden wir auch in diesem Fall neben den Zeichen der Spättoxikose das Bild einer cholostatischen Hepatose.

(3) Frau R., J.Nr. 1470/61

Anamnese: 1952: Spontangeburt, Kind gesund
1955: Abort mens III
1958: Totgeburt mens VIII, Hydrops cong. univ.
1958: Spontangeburt, ARh, cRCT+, AT, Kind lebt.
In den letzten beiden Schwangerschaften Hydrops gravidarum, Proteinurie, starke präeklampt. Symptome und in den letzten sogar eklamptische Anfälle.

Verlauf der 5. Gravidität:
Die Höhe des Antikörper-Titers war 1:256. Die Schwangerschaft war begleitet von starker Übelkeit und Erbrechen, mäßigen Ödemen der Beine, starker Proteinurie und generalisiertem Juckreiz, bei normalem Blutdruck (125/90 mm Hg).

Laborwerte: Hb 76 %
Harn: Urobilinogen vermehrt
Bilirubin +
starke Eiweiß-Trübung

Spontantotgeburt (mens VIII) eines Feten mit Hydrops congenitus universalis (2620 gr) und Mazerationen dritten Grades.

Plazenta: 1440 gr, PF 0,55

Die Befunde sprechen auch hier für ein toxikotisches Syndrom mit beginnender cholostatischer Hepatose.

(4) Frau M., J.Nr. 422/63 PP

Anamnese: 1961: Spontangeburt, Kind gesund.
Keine Schwangerschaftsbeschwerden.

Verlauf der 2. Gravidität:
Antikörper-Anstieg bis auf 1:2048. Außer starken Ödemen der Unterschenkel, Pollakisurie und Eiweiß-Fällung im Urin (bei einem Blutdruck von 115/75 mm Hg) wurden leichte Leberbeschwerden beobachtet. Sie konnten jedoch durch entsprechende Diät beseitigt werden und führten nicht zu einer ernsten Lebererkrankung.

Laborwerte: Hb 72 %, 86 %
Harn: Urobilinogen normal
Eiweiß-Fällung
Sediment: massenhaft Bakterien, sonst o.B.

Spontangeburt (35. Woche) von Zwillingen
1) ARh, RCT+, AT, gesund
2) ARh, RCT+, AT, post part. gest.,
Hydrops congenitus universalis.

Plazenta: 1980 gr, PF 0,4

Zuletzt sei noch kurz ein weiterer Fall mit spättoxikotischen Symptomen und generalisiertem Juckreiz erwähnt. Da jedoch an verschiedenen Stellen kleinfleckige, bräunlich-rote, juckende Areale mit Stippchen zu sehen waren, wurde dieser Fall nicht als ein Lebersyndrom, sondern als Schwangerschafts-Dermatose gedeutet.

## 6. Fallbericht über eine Schwangerschaft mit multiplen Thecaluteincysten im Ovar

Ein äußerst interessanter Fall hat uns in besonderem Maße beschäftigt: in Verbindung mit Rh-Sensibilisierung bzw. mit einem Hydrops fetus universalis aufgetretene Thecaluteincysten des Ovars. Die Seltenheit dieser Komplikation hängt vermutlich auch mit der Schwierigkeit der Diagnosestellung zusammen, so daß es sich (wie auch in unserem Fall) meist um einen Zufallsbefund handelt.

Frau R., J.Nr. 1814/66

Anamnese: 1954: Spontangeburt, 5 Tage post part. gest. (Ursache ?). Manuelle Plazentalösung. Mutter erhielt eine BT.

1960, 1961: je 1 Spontangeburt, Kinder gesund

1962, 1963: je 1 Totgeburt, Todesursache unbekannt

1964: erstmals Rh-Faktor und Blutgruppe bestimmt!

Verlauf der 6. Gravidität:
Die Schwangere mußte sich in der 33./34. Woche wegen eines präeklamptischen Zustandsbildes in stationäre Behandlung begeben. Starke Ödeme an Beinen, Knöcheln und Vulva, sowie erhöhter Blutdruck (140/100 mm Hg, 150/95 mm Hg) und starke Proteinurie (Esbach 2,7 ‰) bestanden während der ganzen Schwangerschaft.
In der 37. Woche erfolgte die Spontantotgeburt eines Feten mit Hydrops congenitus universalis (2200 gr).
Die Plazenta wog über 2000 gr, war ebenfalls hydropisch und mußte manuell gelöst werden. Der PF betrug 1 oder mehr.

Nach der Geburt setzte eine ungeheuer starke atonische Nachblutung (insgesamt mindestens 2 Liter!) ein, deshalb war eine Spiegeleinstellung mit Curettage nötig, die aber kein sicheres Plazentargewebe ergab. Eine Gerinnungsstörung wurde nicht festgestellt. Wegen der ständigen Blutung mußten Uterus und Vagina tamponiert werden. Bei erneuter atonischer Blutung Entschluß zu Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme der linken Tube, da diese aus dem Ostium blutete, und der rechten Adnexe, da sie besonders blutig imbibiert waren.

Das rechte Ovar war faustgroß und zu mehrkammerigen, cystischen Tumoren umgewandelt. Die Cysten hatten etwa 3 cm Durchmesser, waren mit gelblicher Flüssigkeit gefüllt, in manchen hatte es geblutet. Das Stroma des Ovars erschien auffallend ödematös.

Histologischer Befund:
Puerperaler Uterus subseptus mit Plazenta-Haftstelle im linken Horn und mit umschriebenen, flächenhaften Blutungen. Tube mikroskopisch unauffällig. Bei den cystischen Veränderungen des Ovars handelt es sich um multiple Thecaluteincysten bei Erythroblastose.

Postoperativ kam die Nierenfuktion wieder in Gang, die Hyperkaliämie normalisierte sich, die Anämie wurde mit mehreren Bluttransfusionen und Eisen-Zufuhr behandelt. Am 7. Tag nach der Operation war der Hb-Gehalt des Blutes auf 12,6 g% angesteigen.

## E. DISKUSSION

Die von Rivière (1960) aufgestellte Behauptung einer vierfachen Häufigkeit von Schwangerschafts-Nephropathien bei sensibilisierten Frauen wird durch unsere Untersuchungen widerlegt: der Vergleich von Zeichen einer Spättoxikose bei über 300 sensibilisierten und 300 nicht-sensibilisierten Schwangeren hat ergeben, daß in der Häufigkeit toxikotischer Symptome praktisch kein Unterschied besteht (Tabelle 1). Somit stimmen wir mit den Ergebnissen von Scott (1958) überein, der lediglich eine Differenz von 0,4 % fand und eine direkte Beziehung zwischen Rh-Sensibilisierung und Toxikose ablehnt.

Betrachtet man jedoch die Häufigkeit einer solchen Symptomatik bei hydropischem Kind, so gewinnt man ein anderes Bild (Tabelle 2 und 3). In unserem Beobachtungsgut war in 85 % der Fälle ein Hydrops des Kindes mit präeklamptischen Symptomen bei der Mutter kombiniert. Daß auch bei Totgeburten in 76 % und bei Aborten in 71 % mütterliche Beschwerden verzeichnet wurden, läßt vermuten, daß es sich auch hier um besonders stark geschädigte Kinder handelte.

Während Hurst, Taylor, Wiener, Stadtmüller, Padovan, Petry und Mittiga (1952) einen Zusammenhang zwischen Nephropathia gravidarum und fetalem Hydrops völlig ablehnen, finden wir bei anderen Autoren unsere Meinung bestätigt: Wespi und Jann (1953) registrierten in 50-70%, Kloosterman und Huidekooper (1954) in 65 %, Scott (1958) in 50 % der Fälle mit Hydrops fetus et placentae eine Schwangerschaftstoxikose. -

Eine noch engere Beziehung als zum Hydrops fetalis fanden wir zwischen Spättoxikose und Plazentafaktor. Dieser liegt im allgemeinen bei sensibilisierten Frauen höher (Tabelle 4) als bei nicht-sensibilisierten. Vor allem aber steigt bei sensibilisierten Schwangeren - im Gegensatz zu den nicht-sensibilisierten - mit zunehmendem Plazentafaktor die Toxikosehäufigkeit an. Ein Plazentafaktor unter 0,2 ist in unserem Untersuchungsgut in 55 % mit präeklamptischen Symptomen verbunden, ein Plazentafaktor von 0,2 - 0,3 in 66 %, ein solcher von 0,3 - 0,4 in 75 %, ein höherer in 79 %. -

Bekanntlich besteht die Symptomatik dieses mütterlichen Syndroms vor allem in einem Hydrops gravidarum und einer Proteinurie, seltener Hypertonie. Damit erhebt sich die Frage, ob Unterschiede zur "gewöhnlichen" Spättoxikose vorhanden sind, und worin diese bestehen.

Spezifisch für das mütterliche Syndrom, also für eine Pseudotoxikose, sind unserer Beobachtung nach folgende Faktoren:

1) Nur Mehrgebärende sind betroffen.
2) In der vorhergehenden Gravidität brauchen keinerlei Toxikosezeichen oder Vorkrankheiten irgendeiner Art aufgetreten zu sein.
3) Nachfolgende Graviditäten können wieder symptomlos verlaufen und mit gesunden Kindern enden.
4) Die Symptome treten meist auffallend plötzlich auf. Die Ödeme verschwinden erst nach Ausstoßung von Fet und Plazenta und sprechen weder auf Diuretica, noch Bettruhe oder salzarme Diät an. Eine Hypertonie kann ganz fehlen, auch eine Proteinurie beobachteten wir nur in 18 % der Fälle.

Demgegenüber spricht für eine Spättoxikose der bekannten Form:

1) Auftreten überwiegend bei Erstgebärenden.
2) Disposition zu Rezidiv bei jeder weiteren Gravidität.
3) Sehr spätes Erscheinen des Syndroms, meist am Ende des letzten Drittels der Gravidität.
4) Die Symptome machen sich langsam bemerkbar und neigen zur Generalisation. Die Ödeme sind fast immer von Proteinurie und Hypertonie begleitet und sprechen gut auf Diuretica und Diät an. Außerdem gehen sie bereits nach dem Tod des Feten in utero beachtlich zurück.

Die enge Beziehung der Pseudotoxikose zum Vorhandensein einer großen, hydropischen Plazenta, legt nahe, hier einen ursächlichen Faktor zu suchen. Bei der typischen Toxikose ist bekanntlich die Plazenta meist klein und der Plazentafaktor vermindert. Der histologische Aufbau der Toxikose-Plazenta (nach Benirschke und Driscoll, 1967) ist charakterisiert durch vorzeitiges Erscheinen der physiologischen Alterung der Plazenta. Auffallend sind ausgedehnte hämorrhagische Infarkte (in 83 % der Fälle statt in 2,9 %), außerdem vermehrte Blutfülle im intervillösen Raum, sowie Hämatome in der Basalplatte und das Wiederauftreten von Hofbauer-Zellen im Zottenstroma hämorrhagisch infarzierter Zotten (Thomsen).

Die beschleunigte Alterung der Terminalzotten wird deutlich durch ein atrophisch degeneriertes Syncytium mit cytoplasmatischer Eosinophilie, Lipoidvermehrung, Kernanhäufungen und gelegentlichen PAS-pos. cytoplas-

matischen Einschlüssen. Unter dem Chorion ist vermehrt Fibrinoid abgelagert, Zottenstämme und Endzotten sind fibrosiert und die Choriongefäße sklerotisch. Die Zottenoberfläche ist reduziert (Zenney, Parker, Burstein und Paine).

Bei der Pseudotoxikose-Plazenta dagegen sind die meisten Endzotten aufgetrieben, der intervillöse Raum ist eingeengt und der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht dadurch z.T. völlig blockiert. Das Zottenepithel ist degenerativ verändert und zeigt Kernverklumpungen und trübe Schwellung des Protoplasmas. Die Zottengrundsubstanz enthält zahlreiche Blutbildungsherde und ist sehr unterschiedlich beschaffen: teils extrem ödematös, teils sklerotisch, teils normal. Daher das ungleichmäßige mikroskopische Bild!

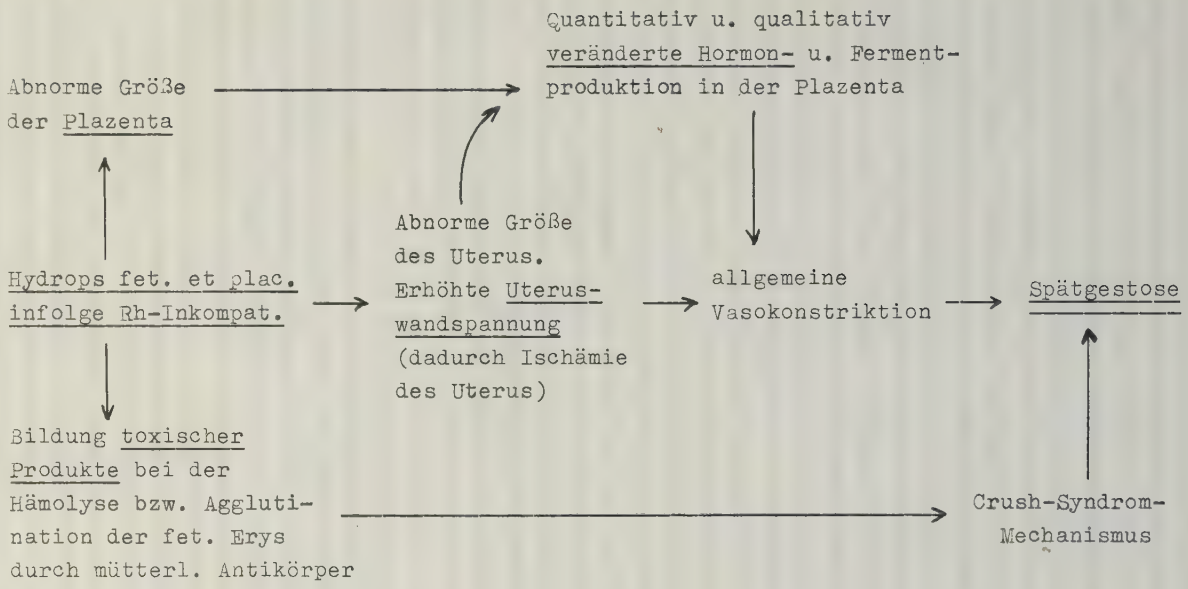
Das Zottengefäßsystem ist völlig unterentwickelt und bedingt dadurch partielle oder totale Zottennekrosen. In den zahlreichen Zottenregeneraten findet man eine teilweise gut erhaltene Langhans'sche Zellschicht, ebenso Hofbauerzellen (Thomsen und Berle, 1960). -

Vom hormonellen, pathologischen und klinischen Standpunkt aus gehören die Toxikosen mit Hydrops fetalis oder Blasenmole in eine Kategorie mit "Hyperplacentosis", wozu vermutlich auch Toxikosen bei Diabetes und Mehrlingsschwangerschaften zu rechnen sind.

Damit steht also die Plazenta beim mütterlichen Syndrom im Zentrum des Geschehens, bei ihr ist die Erklärung der Erscheinungen bei Fet und Mutter zu suchen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß sich die Erkrankung nicht wiederholen muß, d.h. daß auf einen Hydrops gravidarum nicht jedesmal wieder ein solcher folgt (Tabelle 6 und 7), sondern daß jede einzelne Schwangerschaft in Verlauf und Ergebnis abhängig ist vom Verhalten der Plazenta.

Dieses von Jann und Wespi (1953) stammende Schema (S. 31) zeigt die wichtigsten Erklärungsmöglichkeiten der Zusammenhänge zwischen Hydrops fetus et placentae und Spätgestosen. Welcher der drei genannten Mechanismen spielt aber die Hauptrolle? Wäre es die erhöhte Uteruswandspannung, dann müßte auch ein Hydramnion allein eine Toxikose begünstigen und lediglich eine Überdehnung des Uterus zur Toxikose führen. Beides ist bewiesenermaßen nicht der Fall (Untersuchungen von 169 Fällen mit Hydramnion durch Scott), denn bei Mehrlingsschwangerschaften, Blasenmole und Hydrops fetalis, die alle eine Überdehnung bewirken, sind stets auch plazentare Faktoren beteiligt.

Damit bleiben nur noch zwei Möglichkeiten. Der Toxintheorie nach sollen vom hydropischen Feten oder evtl. von der Plazenta bei der Reaktion zwischen fetalen Erythrocyten und mütterlichen Antikörpern toxische Produkte gebildet werden, die diaplazentar auf die Mutter übergehen und bei ihr




Schema nach Jann und Wespi (1953)

Crush-Syndrom-ähnliche Folgen auslösen. Klinisch treten diese als Spätgestose in Erscheinung. Diese Theorie konnte zwar bis heute weder definitiv widerlegt noch bestätigt werden, sie hat aber höchst wahrscheinlich bei weitem nicht eine derartige Bedeutung wie eine abnorme Aktivität der Plazenta. Beim Hydrops placentae handelt es sich nämlich nicht um passive Ödeme, sondern um eine Hyperaktivität des Trophoblasten, infolge aktiver Hyperplasie des Chorions, mit länger als normal persistierender Langhans'scher Zellschicht.

Wenn man bedenkt, daß die Schwangerschaftsteste bei fortschreitender Gravidität schwächer und schließlich negativ ausfallen, gleichzeitig aber die cytotrophoblastische Schicht der Plazentarzotten verschwindet, so liegt die Vermutung auf der Hand, die Langhans'sche Zellschicht als den Ort der Choriongonadotropin-Produktion anzunehmen. Einen substantiellen Beweis dieser Annahme liefern qualitative und quantitative Hormonbestimmungen von Bradbury (1963), Sarram (1961), Goplerud (1963), Käuffler (1943), Lermer und Mitarbeiter (1958) und Herrnberger (1940), während Tscherne (1938), v. Pallos (1939) u.a. eine krankhafte Vermehrung des Follikelhormons für die gesamten Veränderungen verantwortlich machen. Für eine Erhöhung des HCG-Spiegels spricht aber auch die Beobachtung, daß bei Hydrops fetus et placentae fast immer eine Schwangerschaftstoxikose auftritt und diese wiederum meist mit einer Vermehrung an HCG verbunden ist (Käuffler 1943). Offensichtlich geht also die Anomalie von Frucht und Plazenta mit einer hormonalen Dysfunktion einher.

Da nur bei Hydrops fetalis und nicht bei allen schweren Fällen von Erythroblastose das gonadotrope Hormon im Serum erhöht ist, kann man weiterhin folgern, daß der HCG-Spiegel erst bei Entwicklung des Hydrops ansteigt (HCG = Humanes Chorion-Gonadotropin).

Die wichtigste Rolle in der Pathogenese des Hydrops kommt damit dem HCG zu, obgleich wahrscheinlich auch die Oestrogene und Gestagene in der Plazenta vermehrt produziert werden, denen aber keine so große Bedeutung zuzumessen ist. Dafür spricht vor allem auch das gelegentliche Vorkommen von Luteincysten im Ovar bei oder nach Hydrops fetus et placentae, die ihrerseits ein Produkt langanhaltender und exzessiver HCG-Erhöhung darstellen (Burger, Käuffler, Christie, Girouard, Sarram, Lermer u.a.).

Die Persistenz der Langhans'schen Zellschicht ist damit für die sog. "Hyperreactio luteinalis" des Ovars verantwortlich. Nach Schroeder u.a. sollen diese Cysten ihren Ursprung im Granulosagewebe haben, nach Seitz und Wallard dagegen in den Thecazellen. Vermutlich sind beide Zellarten beteiligt, jedoch mit Vorrang der Thecazellen. Jedenfalls sind es polycystische Bildungen, die aus atretischen Follikeln hervorgehen, wobei

Bindegewebszellen der Theca interna in Thecaluteinzellen umgewandelt werden. Follikelatresie und Luteinisierung finden in geringem Maße auch in der normalen Gravidität unter Einfluß des Luteinisierungshormons statt und sind als Ausgleichsvorrichtung aufzufassen, um die mangelhafte Progesteronproduktion in der Plazenta nach Rückbildung des Corpus luteum graviditatis zu kompensieren.

Daß die Cysten bilateral auftreten und nach Entfernung des Uterusinhaltes spontan zurückgehen, ist ein weiterer Hinweis dafür, daß sie von der Hormonproduktion der Plazenta abhängig sind. Novaks Untersuchungen nach genügt jedoch HCG allein nicht, er postuliert zusätzlich noch ein Aktivatorpinzip, das wahrscheinlich in einem Follikel-stimulierenden Hormon besteht. Vielleicht hängt von der Relation zwischen HCG und diesem Aktivator das Wachstum der Cysten ab.

Die primäre Ursache für die Persistenz des Cytotrophoblasten und damit für die extreme Hormonbildung ist noch unklar, vermutlich besteht sie in einer Veränderung der biologischen Eigenschaften der Chorionepithelien infolge irgendeines der hämolytischen Prozesse im Verlauf sensibilisierter Schwangerschaften.

Da die Luteincysten nur selten ohne Blasenmole oder Chorionepitheliom gefunden werden, soll eine Übersicht diese wenigen bisher in der Literatur erwähnten Fälle zusammenfassen, bei denen es sich meist um Zufallsbefunde handelt. Von den insgesamt 22 Fällen sind 12 mit Morbus hämolyticus neonatorum, 5 mit Mehrlingsgeburten, 4 mit gesunden Einzelkindern und einer mit Totgeburt verbunden. (Tabelle S. 34)

Schließlich stellen uns die vier geschilderten Schwangerschaften mit Juckreiz, Ikterus bzw. Hepatose oder beidem zugleich, vor die Frage: welche Beziehung besteht zwischen diesen Erscheinungen und der Rh-Sensibilisierung?

Bemerkenswert scheint, daß in allen Fällen der Juckreiz bzw. der Ikterus von starken präeklamptischen Symptomen begleitet war und zudem durchweg hydropische Kinder geboren wurden. So darf man wohl für diese hepatischen Symptome den gleichen Entstehungsmechanismus verantwortlich machen wie für die Pseudotoxikose, also einen hormonellen oder toxischen.

Für eine hormonelle Erklärung von Juckreiz und Ikterus spricht die hierzu parallele Beobachtung, daß des öfteren nach Gabe von Ovulationshemmern ein cholostatischer Ikterus auftrat, mit Vorliebe dann, wenn die Frauen in der vorhergehenden Schwangerschaft schon zu einem Ikterus neigten. Das ist aber keineswegs Voraussetzung, denn auch in unserem Beobachtungsgut traten in sämtlichen Fällen Juckreiz und Ikterus zum erstenmal auf.

Bisher veröffentlichte Fälle von Thecaluteincysten im Ovar ohne Blasenmole oder Chorionepitheliom:

| Verfasser | Jahr | Fälle | Frucht | Mutter Alter | Mutter Grav. |
|---|---|---|---|---|---|
| Bradbury u.a. | 1963 | 1 | Hydrops fetalis | - | - |
| Burger | 1938 | 1 | Hydrops fet. et plac, | - | - |
| v.Pallos | 1947 | 1 | Hydrops fet. et plac. | - | - |
| | 1953 | 1 | Hydrops fet. et plac. | - | - |
| Christie | 1961 | 1 | Hydrops fet. et plac. | 24 | III |
| Downing | 1961 | 1 | Hydr. fet., Mißbildungen | 21 | I |
| Floyd | 1960 | 1 | Drillinge (1xMißbildgen) | 23 | I |
| Girouard u.a. | 1964 | 2 | gesundes Kind, Plaz.o.B. | 23 | I |
| | | | Gemini (1 ges., 1 tot) | 25 | V |
| Horner u.a. | 1955 | 1 | ges.Gemini, Plaz.o.B. | 20 | II |
| Käuffler | 1943 | 1 | Hydrops fet. et plac. | - | III |
| Lambert u.a. | 1963 | 2 | 2 gesunde Kinder | - | I |
| Lermer u.a. | 1958 | 1 | Totgeburt (kein Hydrops) | 27 | III |
| Potter+ | 1960 | 2 | 2 mal Erythroblastose | - | - |
| Rabinowitz+u.a. | 1961 | 1 | Erythrobl.,vorz.Plz.lös | - | - |
| Rudolph u.a. | 1956 | 1 | gesundes Kind, Plaz.o.B | 30 | IV |
| Sarram | 1961 | 1 | Hydrops fet. et plac. | 26 | II |
| Schultheiß-Linder | 1942 | 1 | Hydrops fet. et plac. | 35 | II |
| Watson u.a. | 1959 | 1 | gesunde Gemini | 26 | III |
| Weigle u.a. | 1955 | 1 | gesunde Gemini | 25 | III |
| Insgesamt | | 22 | | | |

+ = zitiert nach Christie

Juckreiz und Ikterus sind somit möglicherweise ebenfalls ein Hinweis auf eine entgleiste Hormonproduktion in der Plazenta - ein Enzymmangel ist wohl nicht als Ursache in Erwägung zu ziehen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die verschiedenen Erscheinungen dafür sprechen, daß die Erkrankung der Rh-sensibilisierten Schwangeren durch eine quantitativ sowie qualitativ abnorme Hormonproduktion erklärt werden kann. Die Toxintheorie ist zwar nicht sicher auszuschließen, jedoch konnte ihre Richtigkeit bis heute nicht überzeugend nachgewiesen werden, zudem kann sie für das Auftreten von Thecaluteincysten keine Begründung liefern.

Für die Klinik ergibt sich, daß bei Rh-sensibilisierten Schwangeren mit schweren Toxikosezeichen (u. a. mit Ikterus oder Pruritus) eine alsbaldige Unterbrechung aus mütterlicher Indikation angezeigt ist, da die Mutter erst dann gesunden kann, wenn die Plazenta entfernt ist. Für solche Kinder kommen vermutlich sowieso jegliche Maßnahmen zu spät (auch intrauterine Transfusion), denn bei schweren Symptomen der Mutter kann das Kind erfahrungsgemäß nicht mehr gerettet werden. Meist stirbt es kurz nach Beginn des mütterlichen Syndroms intrauterin ab.

Trotz allem ist zu beachten, daß für die fernere Prognose eine Sterilisierung solcher Frauen nicht unbedingt indiziert ist, da, wie wir gesehen haben, auch nach derartigen Ereignissen noch Rh-pos. Kinder gesund geboren werden können oder jedenfalls noch zu retten sind.

Beobachtungen über die genannten Nebenwirkungen von Ovulationshemmern lassen es geraten erscheinen, bei diesen Frauen ähnliche Präparate zu vermeiden, um sie nicht zusätzlich zu gefährden.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird an Hand der Klinik-Journale und Ambulanzbefunde der Verlauf von 339 Graviditäten bei 264 gegen den Rh-Faktor sensibilisierten Frauen innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren (1957 - 1966) verfolgt und mit den Schwangerschaften von 300 nicht-sensibilisierten, Rh-positiven Frauen verglichen.

Dabei ergibt sich folgendes:

1) Bei Rh-sensibilisierten Frauen treten die Symptome einer Spättoxikose nicht häufiger auf als bei den nicht-sensibilisierten Vergleichspersonen.
2) Eine deutliche Häufung mütterlicher Beschwerden (85 %) findet sich jedoch in den Fällen mit Hydrops fetus et placentae.
3) Beim sog. mütterlichen Syndrom handelt es sich nicht um die bekannte Form der Spättoxikose, sondern es stellt ein eigenes Krankheitsbild dar, eine Pseudotoxikose.
4) Die Schlüsselstellung für die Erscheinung nimmt die Plazenta ein, die infolge einer quantitativ und qualitativ abnormen Hormonproduktion (vermutlich Choriongonadotropin) wohl für sämtliche Symptome verantwortlich gemacht werden kann.
5) Juckreiz, Ikterus und Thecaluteincysten sind ebenso wie die Pseudotoxikose durch die übermäßige Hormonbildung zu erklären.
6) In Anbetracht dieser Befunde muß das mütterliche Syndrom in schweren Fällen als Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung akzeptiert werden.

# TABELLEN

Tabelle 1: Vergleich der Häufigkeit spättoxikotischer Symptome bei rh-neg., sensibilisierten und Rh-pos., nicht-sensibilisierten Schwangeren

| Symptome | Zahl | sensibilisierte Schwangere (339) | | Zahl | nicht-sensib. Schwangere (3oo) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ödeme | 179 | | | 152 | | |
| leichte | 76 | 22% | | 8o | 27% | |
| starke | 86 | 25% | 52% | 58 | 19% | 51% |
| sehr starke | 17 | 5% | | 14 | 5% | |
| Hypertonie | 5o | | | 47 | | |
| mäßige (+) | 4o | 12% | 15% | 38 | 13% | 16% |
| starke (++) | 1o | 3% | | 9 | 3% | |
| Proteinurie | 61 | | | 44 | | |
| leichte Trübg | 28 | 8% | | 28 | 9% | |
| starke Trübg | 24 | 7% | 18% | 14 | 5% | 15% |
| Fällung | 9 | 3% | | 2 | 1% | |
| Sonstige präekl. Sympt. (Augenflimmern, Kopfschmerzen, Schwindel) | 56 | 17% | | 53 | 18% | |
| Keinerlei Symptome | 126 | 37% | | 1o7 | 36% | |

(+) = RR über 140/90 bis 160/100 mm Hg
(++) = RR über 160/100 mm Hg

Da die Symptome sowohl einzeln als auch kombiniert auftreten können, brauchen sich in den einzelnen Sparten nicht 100 % zu ergeben.

Tabelle 2: Das Schicksal der Kinder und das Auftreten von Toxikosezeichen bei der Mutter

| Kinder | sensibilisierte Schwangere | | | | nicht-sensib. Schwangere | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kinder | | Toxikose - Zeichen | | Kinder | | Toxikose-Zeichen | |
| | Zahl | % | mit | ohne | Zahl | % | mit | ohne |
| Abort | 7 | 2% | 71% | 29% | 8 | 3% | 38% | 62% |
| Totgeburt | 21 | 6% | 76% | 24% | 3 | | | |
| Hydrops | 54 | 15% | 85% – 76% | 15% – 24% | 3 – 13 | – 4% | – 62% | – 38% |
| post part. gest. | 13 | 4% | 39% | 61% | 7 | | | |
| lebend (Rh-pos.) | 193 | 56% | 60% | 40% | 286 | 93% | 64% | 36% |
| rh-neg. | 57 | 17% | 54% | 46% | - | - | - | - |
| Insgesamt | 345+ | 100% | 63% | 37% | 307++ | 100% | 64% | 36% |

+ = dabei 6 Zwillingskinder
++ = dabei 7 Zwillingskinder

Tabelle 3: Häufigkeit der einzelnen präeklamptischen Symptome in Beziehung zum Zustand des Kindes

Z u s t a n d  d e s  K i n d e s

| S y m p t o m e der Mutter | Abort (7=100%) | | | Totgeburt (21=100%) | | | Hydrops (54=100%) | | | post part. gest. (13=100%) | | | lebend (Rh-pos) (193=100%) | | | rh-neg. (57=100%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | |
| Ödeme | 2 | | | 13 | | | 36 | | | 3 | | | 101 | | | 24 | | |
| leichte | 2 | 29 | | 4 | 19 | | 11 | 20 | | 2 | 15 | | 44 | 23 | | 14 | 24 | |
| starke | - | - | 29% | 8 | 38 | 62% | 16 | 30 | 67% | 1 | 8 | 23% | 51 | 26 | 52% | 9 | 16 | 42% |
| sehr starke | - | - | | 1 | 5 | | 9 | 17 | | - | - | | 6 | 3 | | 1 | 2 | |
| Hypertonie | - | - | | 3 | | | 13 | | | - | | | 23 | | | 10 | | |
| mäßige | - | - | | 2 | 10 | 15% | 11 | 20 | 24% | - | - | | 18 | 9 | 12% | 8 | 14 | 18% |
| starke | - | - | | 1 | 5 | | 2 | 4 | | - | - | | 5 | 3 | | 2 | 4 | |
| Proteinurie | 3 | | | 5 | | | 22 | | | 2 | | | 24 | | | 5 | | |
| leichte Trübg | 1 | 14 | | 3 | 14 | | 8 | 15 | | 1 | 8 | | 13 | 7 | | 2 | 4 | |
| starke Trübg | 2 | 29 | 43% | 1 | 5 | 24% | 8 | 15 | 41% | 1 | 8 | 16% | 9 | 5 | 13% | 3 | 5 | 9% |
| Fällung | - | - | | 1 | 5 | | 6 | 11 | | - | - | | 2 | 1 | | - | - | |
| Sonstige präekl. Sympt. | 1 | 14% | | 5 | 24% | | 17 | 32% | | 2 | 16% | | 31 | 16% | | 5 | 9% | |

Tabelle 4: Häufigkeit der einzelnen Plazentafaktoren und der Symptome einer Spättoxikose

| Plazenta-faktor | sensibilisierte Schwangere: Geburten Zahl | % | Toxikose-Zeichen mit | ohne | nicht-sensib. Schwangere: Geburten Zahl | % | Toxikose-Zeichen mit | ohne |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| bis 0,2 | 119 | 35% | 55% | 45% | 232 | 76% | 63% | 37% |
| 0,21 - 0,3 | 128 | 38% | 66% | 34% | 35 | 12% | 74% | 26% |
| 0,31 - 0,4 | 20 | 16% | 75% | 25% | 9 | 3% | 33% | 67% |
| 0,41 - 0,8 | 34 | | 79% | 21% | | | | |
| über 0,8 | | | | | - | - | - | - |
| kein PF | 38 | 11% | 53% | 47% | 28 | 9% | 68% | 32% |
| Insgesamt | 339 | 100% | 63% | 37% | 304 | 100% | 64% | 36% |

Tabelle 5: Beziehung zwischen den Symptomen einer Spättoxikose und dem Plazentafaktor bei sensibilisierten Frauen

| Symptome der Mutter | Plazentafaktor bis 0,2 (119=100 %) | | | 0,21 - 0,3 (128=100%) | | | 0,31 - 0,4 (20=100% | | | über 0,4 (34=100 %) | | | kein PF (38=100%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % | |
| Ödeme | 5o | | | 68 | | | 14 | | | 23 | | | 16 | | |
| leichte | 23 | 19 | | 31 | 24 | | 6 | 3o | | 8 | 24 | | 4 | 11 | |
| starke | 25 | 21 | 42% | 32 | 25 | 53% | 6 | 3o | 7o% | 9 | 26 | 68% | 12 | 32 | 43% |
| sehr starke | 2 | 2 | | 5 | 4 | | 2 | 1o | | 6 | 18 | | - | - | |
| Hypertonie | 2o | | | 16 | | | - | | | 9 | | | 4 | | |
| mäßige | 19 | 16 | | 9 | 7 | | - | - | | 7 | 21 | | 4 | 11 | |
| starke | 1 | 1 | 17% | 7 | 6 | 13% | - | - | | 2 | 6 | 27% | - | - | 11% |
| Proteinurie | 12 | | | 16 | | | 7 | | | 16 | | | 7 | | |
| leichte Trübg | 7 | 6 | | 1o | 8 | | 5 | 25 | | 5 | 15 | | 1 | 3 | |
| starke Trübg | 5 | 4 | 1o% | 5 | 4 | 13% | 1 | 5 | 35% | 7 | 21 | 48% | 4 | 11 | 19% |
| Fällung | - | - | | 1 | 1 | | 1 | 5 | | 4 | 12 | | 2 | 5 | |
| Sonstige präekl. Sympt. | 17 | 14% | | 22 | 17% | | 2 | 1o % | | 7 | 21% | | 4 | 11% | |

Tabelle 6: Geburtenfolge nach Hydrops fetus universalis

| Vorangehendes Kind | Folgendes Kind | Zahl | % |
|---|---|---|---|
| hydropisch | lebend, Rh-pos. | 7 | 32% |
| | hydropisch | 9 | 41% |
| | rh-neg. | 1 | 27% |
| | tot | -5 | |
| | Abort | | |
| | post part. gest. | | |
| Insgesamt | | 22+ | 100% |

+ = die Zahl solcher Fälle im Beobachtungszeitraum ist leider nicht groß, da meist nach der Geburt eines hydropischen Kindes kein weiterer Kinderwunsch mehr besteht.

Tabelle 7: Hydrops gravidarum

(Bei Pluriparae, die mehrmals im beobachteten Zeitraum einen Hydrops gravidarum zeigten, wurde jede Gravidität einzeln gezählt.)

| Vorangehende Gravidität | | Nachfolgende Gravidität | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | leichter Hydrops grav. | | starker Hydrops grav. | | kein Hydrops grav. | |
| | Zahl | Zahl | % | Zahl | % | Zahl | % |
| mit Hydrops gravidarum | 36 | 10 | 28% | 15 | 42% | 11 | 30% |
| Abort | 40 | 9 – 20 | 23% – 23% | 12 – 31 | 30% – 35% | 19 – 36 | 47% – 42% |
| Hydrops fetalis (ohne Hydrops gravid.) | 11 | 1 | 9% | 4 | 36% | 6 | 55% |
| Totgeburt (ohne Hydrops gravid.) | 51 | 16 | 31% | 16 | 31% | 19 | 38% |
| leb. Rh-pos. Kind | 175 | 38 | 22% | 48 | 27% | 89 | 51% |
| rh-neg. Kind | 14 | 2 | | 3 | | 9 | |
| bei 1. Kind: | | | | | | | |
| a) nach BT | 6 | 1 | -15% | - | -12% | 5 | -73% |
| b) ohne vorangehende BT | 6 | 1 | | | | 5 | |
| Insgesamt | 339 | 78 | 23% | 98 | 29% | 163 | 48% |

## LITERATURVERZEICHNIS

1. BEAZLEY, J.M.
"Maternal complications of rhesus iso-immunization"
Brit. med. J. 1965/II, 919 - 920

2. BENIRSCHKE, K., DRISCOLL, S.G.
"The pathology of the human placenta"
Springer - Verlag 1967

3. BERGMANN, H.
"Zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung bei Rh-immunisierten Frauen"
Wiener med. Wschr. 24/25, 507 - 508, 1960

4. BERNARD, A., GROSS, K.
"Vliv Rh sensibilisace na organismus zeny"
Casopis Lekaru Ceskych 93, 20, 536 - 540, 1954

5. BRADBURY, J.T., GOPLERUD, C.P.
"Serum chorionic gonadotrophin studies in sensitized Rh-negative patients"
Obstet. Gynec. 21, 330 - 333, 1963

6. BROCHIER, A., MAGNIN, P., FISCHER, G.
"Un nouveau cas d'accident maternel dû à une iso-immunisation au facteur Rhésus"
Bull. Féd. Gynéc. Obstét. franç. 12, 289 - 290, 1960

7. BURGER, K.
"Bilateral ovarian lutein cysts associated with hydrops of foetus and placenta"
Internat. Congress voor verlaskunde en gynecologie, Amsterdam 1938, I - II, 440

8. BURGER, K.
"Mit Hydrops foetus et placentae einhergehende Luteincysten"
Zbl. Gynäk. 69, 533 - 536, 1947

9. BURGER, K.
"Lutein cysts with foetal hydrops"
J. Obstet. Gynaec. Ludhiana 14/8, 201 - 206, 1953

10. BURSTEIN, R., BERNS, A.W., HIRATA, Y., BLUMENTHAL, H.T.
"A comparative histo- and immunopathological study of the placenta in diabetes mellitus and in erythroblastosis fetalis"
Amer. J. Obstet. Gynec. 86, 66 - 76, 1963

11. CARTHY, C., PENNINGTON, G.W.
"Maternal chorionic gonadotrophin concentration as an aid to the antenatal prediction of hemolytic desease of newborn infant"
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 1069 - 1073, 1964

12. CHRISTIE, R.W.
"Lutein cysts of ovaries associated with erythroblastotic hydrops fetalis. Assay of gonadotropin in serum of Rh-sensitized women in latter stages of pregnancy"
Amer. J. clin. Path. 36, 518 - 523, 1961

13. COHEN, A.
"Maternal syndrome in Rh-isoimmunization. Report of a case"
Obstet. Gynec. Brit. Emp. 67, 325 - 327, 1960

14. DAHR, P.
"Zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei der familiären Erythroblastose"
Dtsch. med. Wschr. 76, 513 - 516, 1951

15. DAHR, P.
"Praktische Erfahrungen über Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei der familiären Erythroblastose"
Geburtsh. Frauenh. 12, 218 - 228, 1952

16. DAHR, P.
"Schwangerschaftsunterbrechung bei familiärer Erythroblastose" (Ein Gutachten)
Medizinische 1955, 844 - 845

17. DAHR, P., KINDLER, M.
"Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit der Entdeckung des Rhesusfaktors"
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1961

18. DÖRDELMANN, P.
"Zur Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum"
Z. Geburtsh. Gynäk. 160, 19 - 49, 1962

19. DÖRDELMANN, P., OHNSORGE, J.
"Die Nephropathia gravidarum in Beziehung zum Morbus haemolyticus neonatorum"
Zbl. Gynäk. 85, 282 - 285, 1963

20. DOWNING, G.C.
"Bilateral multiple ovarian lutein cysts in pregnancy. Report of a case"
Obstet. Gynec. 18, 770 - 772, 1961

21. FAVRE - GILLY, J.
"Fibrinolyse et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur rhésus. Considération sur les diathèses hémorrhagiques fibrinolytiques"
Rév. d'Hématol. 7, 60 - 71, 1952

22. FLOYD, W.S.
"Theca lutein cysts of the ovary in a multiple pregnancy"
Obstet. Gynec. 15, 743 - 745, 1960

23. GIROUARD, D.P., BARCLAY, D.L., COLLINS, C.G.
"Hyperreactio luteinalis. Review of the literature and report of 2 cases"
Obstet. Gynec. 23, 513 - 525, 1964

24. GOODLIN, R.C.
"Impending fetal death in utero due to isoimmunization. The maternal syndrome; report of three cases"
Obstet. Gynec. 10, 299 - 302, 1957

25. HELLMANN, L.M., HERTIG, A.T.
"Pathological changes in the placenta associated with erythroblastosis of the fetus"
Amer. J. Path. 14, 111 - 120, 1938

26. HERRALA, A.
"The frequency of toxaemia in rh-immunized multiparae"
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 49, 298 - 301, 1960

27. HERRNBERGER, K.
"Beitrag zur hormonalen Ätiologie des Hydrops foetus universalis et placentae"
Arch. Gynäk. 170, 287 - 300, 1940

28. HIRSCH, M.R., MARK, M.S.
"Pseudotoxemia and erythroblastosis. Report of a case"
Obstet. Gynec. 24, 47 - 48, 1964

29. HORNER, H., YOUNG, J.J.
"Hyperreactio luteinalis"
Obstet. Gynec. 6, 285 - 290, 1955

30. JANN, R.
"Spätgestosen bei Hydrops fetus et placentae infolge Rh-Inkompatibilität"
Arch. Gynäk. 184, 731 - 748, 1954

31. JEFFCOATE, T.N.A., SCOTT, J.S.
"Some observations on the placental factor in pregnancy toxemia"
Amer. J. Obstet. Gynec. 77, 475 - 489, 1959

32. JOHN, A.H., DUNCAN, A.S.
"The maternal syndrome associated with hydrops foetalis"
J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw. 71, 61 - 65, 1964

33. JUNG, A.
"Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf und das Verhalten der Fibrinolyse bei Spontangeburten und forcierten Entbindungen"
Inaug. Diss. Tübingen, 1965

34. KAISER, I.H.
"A maternal syndrome associated with isoimmunization and fetal death in utero"
Minnesota Medicine 35, 25, 1952

35. KÄUFFLER, R.
"Beitrag zur hormonalen Ätiologie des Hydrops fetus universalis et placentae"
Zbl. Gynäk. 67, 1617 - 1624, 1943

36. KING, E.B.
"The placental findings associated with erythroblastosis fetalis"
West. J. Surg. 59, 192 - 198, 1951

37. KLOOSTERMAN, G.S., HUIDEKOOPER, B.L.
"The significance of the placenta in obstetrical mortality. A study of 2000 births"
Gynaecologia 138, 529 - 550, 1954

38. KYANK, H., KULISCH, B.
"Blutgruppen, Rh-Faktor und Schwangerschaftstoxikose"
Geburtsh. Frauenhk. 18, 946 - 950, 1958

39. LACOMME, M., BOREAU, TH., MOREAU, L., HERVE, R. TRUFFERT, J., v. THONG, M.
"Les incompatibilités sanguines Rh déterminent-elles des accidents maternels? Faits cliniques et explorations fonctionelles"
Gynéc. Obstét. 56, 117 - 138, 1957

40. LAMBERT, B., LEBLANC, G., HERVE, R., de BRUX, J.
"Deux cas de cystes de la thèque lutéinisée à la fin d'une grossesse, sans môle ou chorioépithéliome"
Gynéc. Obstét. 62, 369 - 378, 1963

41. LERMER, A., VILLANUEVA, C., TANNHAUSER, S.
"Bilateral theca-lutein cysts of the ovary in a case of erythroblastosis"
Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 203 - 206, 1958

42. MAGNIN, P., NOTTER, A., JOUVENCEAUX, A.
"Accidents maternels graves au cours d'une iso-immunisation au facteur Rhésus"
J. de Médecine de Lyon 39, 439 - 443, 1958

43. MAGNIN, P., NOTTER, A., CHANELIERE, N.
"Graves accidents maternels à l'occasion d'une isoimmunisation au facteur Rhésus: décollement prématuré du placenta à forme majeure, ictère hémolytique, anurie"
Bull. Soc. Gynéc. Obstet. 10, 427 - 429, 1958

44. MARTIUS, G.
"Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956

45. MARTIUS, G.
"Histologische Untersuchungen der Plazenta zur Frage der Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum"
Zbl. Gynäk. 78, 2060 - 2065, 1956

46. MURALT, G. de
"Hémorragie foeto-maternelle et iso-immunisation anti-Rh"
Schweiz. med. Wschr. 93, 1079 - 1083, 1963

47. NACHTSHEIM, H.
"Sind Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei Rh-Inkompatibilität immer abzulehnen?"
Münchn. med. Wschr. 98, 1201 - 1203, 1956

48. NICOLAY, K.S., GAINEY, H.L.
"Pseudotoxemic state associated with severe Rh isoimmunization"
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 41 - 45, 1964

49. O'DRISCOLL, D.T.
"A fluid retention syndrome associated with severe iso-immunization to the rhesus factor"
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 63, 372 - 374, 1956

50. PACI, S.
"La sindrome materna da isoimmunizzazione Rh"
Clin. ginec. (Catania) 3, 309 - 316, 1961

51. PALLOS, K.v.
"Beitrag zur Genese des Hydrops fetus universalis et placentae"
Zbl. Gynäk. 63, 2352 - 2360, 1939

52. PANELLA, I.
"Patogenesi autoaggressiva del danno fetale e materno da immunopatia Rh"
Clin. ginec. (Catania) 5, 349 - 364, 1963

53. PECKHAM, jr., CH.H., MIDDLEBROOK jr., L.F.
"Rh isosensitization, intrauterine fetal death, and hypofibrinogenemia"
Amer. J. Obstet. Gynec. 65, 644 - 650, 1953

54. PFLEIDERER jr., A.
"Untersuchungen über die Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegen den sog. Rh-Faktor"
Med. Welt 17, 1535 - 1540, 1966

55. PFLEIDERER jr., A.
"Die Ursachen einer Sensibilisierung gegen den sog. Rh-Faktor"
Med. Welt 17, 2356 - 2362, 1966

56. PHILLIPS, C.L., SKRODELIS, V., KING, Th.A.
"Hypofibrinogenemia and intrauterine fetal death"
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 903 - 914, 1964

57. POTTER, E.L.
"Rh: its relations to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reactions"
Chicago, Year Book Pub., 1947

58. RABINOWITZ, HARRIS, FRIEDMAN
"The lutein cysts of the ovaries. A case of erythroblastosis with abruptio placentae and acute renal failure"
J. Amer. med. Assoc. 117, 509 - 510, 1961
zit. nach: CHRISTIE, R.W.: persönliche Mitteilung

59. RATNOFF, O.D., LAUSTER, C.F., SHOLL, J.G., SCHILLING, M.O.
"A hemorrhagic state during pregnancy. With the presence of maternal Rh antibodies, death of the fetus and hypofibrinogenemia"
Amer. J. Med. 13, 111 - 120, 1952

60. RIVIERE, M., CHASTRUSSE, L., DUBECQ, J.P.
"Dysgravidies et groupes sanguins"
Rev. franç. Gynéc. 55, 185 - 189, 1960

61. RUDOLPH, A.I., BARNETT, R.V.
"Bilateral multiple lutein cysts of the ovary complicating normal pregnancy"
Obstet. Gynec. 8, 293 - 295, 1956

62. SARRAM, M.
"Severe intra-abdominal hemorrhage from bilateral lutein cysts in Rh-isoimmunized pregnancy"
Obstet. Gynec. 17, 366 - 370, 1961

63. SCHNEIDER, J., PREISLER, O.
"Untersuchungen zur Verhinderung der Rh-Sensibilisierung unter der Geburt"
Arch. Gynäk. 202, 402 - 403, 1965

64. SCHNEIDER, J., PREISLER, O.
"Gegenwärtige Gesichtspunkte zur Verhinderung der Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter"
Fortschr. Med. 84, 100 - 102, 1966

65. SCHULTHEISS - LINDER, H.
"Über das Vorkommen multipler Luteinzysten bei Nephropathie und Hydrops Foetus et Placentae"
Helv. med. acta 9, 810 - 821, 1942

66. SCOTT, J.S
"Pregnancy toxaemia associated with hydrops foetalis, hydatidiform mole and hydramnios"
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 65, 689 - 701, 1958

67. SNOECK, J.
"Le placenta humain. Aspects morphologiques et fonctionnels"
Masson et Cie, Paris 1958, 170 - 180

68. SPECK, G.
"Eclampsia at the sexteenth week of gestation. With Rh isoimmunization and cystic degeneration ot the placenta"
Obstet. Gynec. 15, 70 - 72, 1960

69. STEICHELE, D.F., HERSCHLEIN, H.J.
"Die Bedeutung der Proteolyse bei geburtshilflichen Defibrinierungsblutungen und die Therapie mit Trasylol"
Arch. Gynäk. 199, 475 - 495, 1964

70. TENNEY, B., PARKER, F.
"The placenta in toxemia of pregnancy"
Amer. J. Obstet. Gynec. 39, 1000 - 1005, 1940

71. THOMSEN, K.
"Placentarbefunde bei Spätgestosen und ihre ätiologische Zuordnung"
Arch. Gynäk. 185, 476 - 502, 1955

72. THOMSEN, K., BERLE, P.
"Placentarbefunde bei Rh-Inkompatibilität"
Arch. Gynäk. 192, 628 - 643, 1960

73. TSCHERNE, E.
"Die hormonale Ätiologie des Hydrops fetus universalis"
Arch. Gynäk. 167, 489 - 505, 1938

74. WATSON, R.M., DEMICK, P.E.
"Normal twin pregnancy and bilateral lutein cysts"
Obstet. Gynec. 14, 120 - 122, 1959

75. WEIGLE, E.H., THATCHER, A.H.
"Lutein cysts in normal twin pregnancy leading to erroneous diagnosis of hydatid mole"
Amer. J. Obstet. Gynec. 70, 1136 - 1138, 1955

76. WEINER, A.E., REID, E., ROBY, C.C., DIAMOND, L.K.
"Coagulation defects with intrauterine death from Rh isosensitization"
Amer. J. Obstet. Gynec. 60, 1015 - 1022, 1950

77. WESPI, H.J., JANN, R.
"Spätgestosen bei Hydrops fetus et placentae infolge Rh-Inkompatibilität"
Gynaecologia 136, 266 - 269, 1953

78. ZACHARIAS, K.
"Rh-bedingter Hydrops fetus mit Spätgestosen der Mutter"
Zbl. Gynäk. 77, 653 - 656, 1955

Herrn Privatdozent Dr. A. Pfleiderer bin ich für die Überlassung des Themas, sowie die jederzeit freundliche Beratung besonders dankbar.

Außerdem möchte ich Frau H. Widmann sehr herzlich für ihre großzügige Unterstützung danken.

## Lebenslauf

Am 29.8.1941 wurde ich, Adelheid Kalchreuter, als jüngste Tochter des Oberstudiendirektors Dr. Hermann Kalchreuter und seiner Ehefrau Margarete, geb. Thies, in Tübingen geboren. In Reutlingen besuchte ich von 1947 bis 1951 die Grundschule und legte Ostern 1960 im sprachlichen Zug des Isolde - Kurz - Gymnasiums das Abitur ab.

Anschließend absolvierte ich die Ausbildung als medizinisch-technische Assistentin, die ich 1963 mit der staatlichen Anerkennung beendete.

Im Sommersemester 1963 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Medizinstudium, bestand hier im April 1964 das Vorphysikum und im Oktober 1965 das Physikum. Nachdem ich das erste klinische Semester an der Universität München, das zweite an der Universität Kiel gehört hatte, kehrte ich im Wintersemester 1966 nach Tübingen zurück, wo ich mein Studium am 20. Februar 1969 mit dem Medizinischen Staatsexamen abschloß.